

Validitätsbedingungen thermozeptiver
Maße in der Diagnostik der
diabetischen Neuropathie
kleiner Nervenfasern

Rupert Hölzl¹, Andreas Möltner¹,
Manfred Haslbeck² und Friedrich Strian³

F O R S C H U N G S B E R I C H T E

AUS DEM

OTTO - SELZ - INSTITUT

FÜR

PSYCHOLOGIE UND ERZIEHUNGSWISSENSCHAFT

DER

UNIVERSITÄT MANNHEIM (WH)

Validitätsbedingungen thermozeptiver
Maße in der Diagnostik der
diabetischen Neuropathie
kleiner Nervenfasern

Rupert Hölzl¹, Andreas Möltner¹,
Manfred Haslbeck² und Friedrich Strian³

¹FG Klinische Psychophysiologie, Universität Mannheim

²Forschungsgruppe Diabetes, München

³Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

Forschungsbericht Nr. 24
1993

Gefördert aus Mitteln der
Deutschen Forschungsgemeinschaft
(Projekte Str 273/1 und Ho 904/4)
und der
Max-Planck-Gesellschaft.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Zuverlässigkeit der Thermästhesie in der Diagnostik der SNP (small fibre neuropathy) wurde mehrfach gezeigt. Über die Validität des Verfahrens beim Diabetes mellitus ist noch wenig bekannt. In der vorliegenden Studie wurden mehrere Validitätsaspekte untersucht, insbesondere die Einheitlichkeit des Merkmals „Thermosensibilität“ bei Gesunden und Patienten, der Zusammenhang mit anderen Neuropathie-Indikatoren, die diagnostische Sensitivität/Spezifität und die Abhängigkeit von akuter Stoffwechsellage und Testprozedur. Hierzu wurden die Kalt-, Warm- und Hitzeschmerz-Schwellen bei 139 Typ I-Diabetikern und 88 Kontrollen an Hand und Fuß verglichen. Ein Teil der Diabetespatienten wurde nach verbesserter Blutzuckereinstellung erneut untersucht. Zusätzlich wurden Vibrationsschwellen und Herzfrequenzvariabilität bestimmt. *Ergebnisse:* (1) Reliabilität und Stabilität thermozeptiver Schwellen von Patienten und Kontrollpersonen unterscheiden sich nicht. (2) Die Korrelationen zwischen den verschiedenen Schwellen und Meßorten ergaben eine relative Unabhängigkeit der Hitzeschmerzsensibilität von den Warm-/Kaltschwellen bei den Gesunden, während sie bei den Diabetikern am Fuß enger mit ihnen zusammenhing. Dies könnte ein Effekt der SNP sein, die die längeren dünnen Fasern gleichermaßen trifft. (3) Vibrationsschwellen und Herzfrequenzvariabilität korrelierten nur mäßig mit der Thermosensibilität. (4) Die Kalt- und Warmschwellen am Fuß waren bei den Diabetespatienten am stärksten verändert und von der Erkrankungsdauer abhängig. (5) Die diagnostische Sensitivität der kombinierten Thermästhesiemaße für die Trennung von Diabetespatienten (*unausgelesen* bezüglich SNP) und Kontrollen beträgt 57% bei einer Spezifität von 5%. (6) Aktuelle Stoffwechsellage und Prozedurparameter (Reizserienlänge, Reizverzögerung) beeinflussen die thermozeptiven Schwellen und müssen standardisiert werden.

1 Einleitung

1.1 Thermozeptive Maße in der Diagnostik der Neuropathie kleiner Nervenfasern

Die quantitative Bestimmung der Kälte-, Wärme- und Hitzeschmerzschwellen stellt eine der wenigen praktisch gangbaren Möglichkeiten dar, den Funktionszustand der kleinen Nervenfasern *quantitativ* zu erfassen. Eine der wichtigsten klinischen Anwendungen ist die Diagnostik der diabetischen Neuropathie, die sich bei etwa 50% der Patienten irgendwann im Verlauf der Krankheit manifestiert (Neundorfer, 1984). Dabei steht die Schädigung der dünnen markhaltigen und marklosen Nervenfasern zunächst im Vordergrund. In vielen Fällen bleibt die Schädigung überhaupt auf diese Fasergruppen (A δ , C) beschränkt (z.B. Archer et al., 1983; vgl. Lehmann & Strian, 1986). Diese Neuropathieform (engl. small fibre neuropathy, SNP), besonders die der hochschwelligen Fasern aus der Gruppe, die z.B. die Hitzeschmerzempfindlichkeit repräsentieren, wird mit den üblichen neurologischen Methoden (NLG, Vibrationschwellen) nicht erfaßt. Andererseits kommt der Frühdiagnostik der SNP wegen der geringen therapeutischen Einwirkungsmöglichkeiten große Bedeutung für die Prophylaxe zu.

Die Bestimmung der Thermosensibilität scheint zur SNP-Diagnostik besser geeignet, weil sie ausschließlich von dünnen Fasern vermittelt wird und die verschiedenen Sinnesqualitäten (warm, kalt, schmerzhaft-heiß) unterschiedlichen Fasertypen zugeordnet werden können. Hierfür sind inzwischen klinisch erprobte Systeme im Handel (z.B. der „PATH-Tester MPI 100“ (R); vgl. Galfe et al. 1990), auf denen etablierte psychophysikalische Verfahren zur Bestimmung thermozeptiver Schwellen realisiert sind (Grenzwert- und Konstantreizmethode). Geeignete Normwerttabellen und Stabilitätsuntersuchungen stehen zur Verfügung (Möltner et al. 1993). Bei der genannten Anwendung (wie auch bei anderen klinischen Fragestellungen) stellt sich allerdings noch immer die Frage der Validität der so gewonnenen diagnostischen Kennwerte. Je nach SNP-Konzept (generalisiert, spezifisch sensorisch etc.) und klinischem Anwendungszusammenhang (Diagnostik irreversibler oder reversibler Schäden etc.) sind dabei unterschiedliche Arten bzw. Aspekte der diagnostischen Gültigkeit zu unterscheiden.

1.2 Aspekte der diagnostischen Validität

1.2.1 Gruppenspezifische Zuverlässigkeit

Zwischen der meßtechnischen Zuverlässigkeit und der diagnostischen Validität eines Verfahrens besteht ein enger Zusammenhang, insofern seine Trennfähigkeit durch seine Unzuverlässigkeit nach oben begrenzt wird (Lord & Novick, 1968, S. 72). Weil aber ein Meßinstrument bei der Anwendung auf klinische Populationen häufig eine andere, meist niedrigere Zuverlässigkeit besitzt als in der gesunden Normpopulation, ist die obere Grenze der diagnostischen Trennfähigkeit oder Validität im allgemeinen nicht aus den in der

Normpopulation ermittelten Zuverlässigkeiten zu bestimmen. An erster Stelle einer Validitätsstudie zur SNP-Diagnostik mit der Thermästhesie steht also die Ermittlung der gruppenspezifischen Zuverlässigkeiten und Stabilitäten (Merkmalsreliabilität; vgl. Möltner et al. 1993) der thermozeptiven Schwellen bei Diabetikern.

1.2.2 Struktur und Zusammenhang der Merkmale „Thermosensibilität“ und „Diabetische Neuropathie“

Legt man ein Konzept generalisierter SNP-Schäden zugrunde, die durch die thermästhetischen Meßwerte erfaßt werden sollen, sind simultane oder abgestufte Veränderungen in verschiedenen thermozeptiven Kennwerten und an verschiedenen Meßorten zu erwarten. Dabei sollten diese Meßorte in neurologisch sinnvoller Reihenfolge, z.B. zuerst die Meßwerte an den Füßen (wegen der größeren Faserlänge), betroffen sein u.ä.

Da bei der Temperaturempfindung verschiedene Fasertypen unterschiedlich stark beteiligt sind (bei den Kaltschwellen im wesentlichen A δ , bei den Warmschwellen C-Fasern), stellt sich außerdem die Frage, inwieweit die thermästhetischen Kennwerte auch spezifische Schädigungen einzelner Fasertypen spiegeln können. Es wurde verschiedentlich berichtet, daß bei der diabetischen SNP häufig zunächst die Kaltschwellen am deutlichsten betroffen sind (Dyck et al., 1974, 1984, Lehmann et al., 1985). Kalt-, Warm- und Schmerzschwellen repräsentieren allerdings sehr unterschiedliche psychophysiologische Aspekte der Wahrnehmung von Temperatureizen. Für eine differentielle Beurteilung ihrer diagnostischen Bedeutung ist daher die Kenntnis der Zusammenhangsstruktur der Parameter beim Gesunden im Vergleich zu den Diabetikern notwendig. Insbesondere sollte zuerst geklärt werden, ob die bei Gesunden gefundenen Zusammenhänge zwischen den Maßen eher faserspezifisch oder auf den Meßort zurückzuführen sind.

Ähnliche Überlegungen gelten m.m. in Bezug auf den Zusammenhang der thermästhetischen Kennwerte mit anderen, z.B. autonomen SNP-Indikatoren (RSA etc.) und Indikatoren der Neuropathie großer Nervenfasern (NLG). Es liegt daher nahe, die Korrelationsstruktur zwischen diesen verschiedenen Gruppen von Indikatoren der diabetischen Neuropathie faktorenanalytisch auf zugrundeliegende gemeinsame Dimensionen genauer zu untersuchen (vgl. Abschnitt 2.3).

1.2.3 Diagnostische Diskrimination

Der wichtigste Aspekt der diagnostischen Validität besteht natürlich in der Fähigkeit eines Verfahrens, eine fragliche Störung zu entdecken, d.h. in unserem Fall, Diabetespatienten mit und ohne neuropathische Veränderungen zu trennen. Bei der Beurteilung dieser „diagnostischen Diskriminanzschärfe“ (engl. „discriminative power“) werden gewöhnlich „Sensitivität“ und „Spezifität“¹ in Bezug auf eine klinische Gruppe unterschieden, die

¹Sensitivität = Anteil der korrekt identifizierten Neuropathien an der Gesamtzahl der vorhandenen NPs in der diabetischen Stichprobe; Spezifität = Anteil der korrekt erkannten nicht neuropathisch gestörten Diabetespatienten.

durch ein Außenkriterium (anderweitig getroffene Diagnose „SNP“) definiert wurde.

Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß bei einem zur Frühdiagnostik vorgesehenen Verfahren die Grundwahrscheinlichkeit der gesuchten Schädigung „SNP“ gerade dann nicht bekannt ist, wenn das zu bewertende Verfahren empfindlicher sein soll, als die bisher verfügbaren Methoden! In diesem Fall ist also die Bestimmung der Trennbarkeit von *nicht vorausgelesenen* Diabetespatienten (bezüglich SNP) von Gesunden die einzig mögliche Strategie. Dabei könnten sich auch Unterschiede zwischen Diabetes-Typen und zwischen Patienten mit längerer und kürzerer Erkrankungsdauer ergeben.

1.3 Bedingungen, die die diagnostische Validität beeinflussen

1.3.1 Adaptations- und Erwartungseffekte

Die Einzelreizungen in einer Meßserie zur Bestimmung der Reliabilität eines thermozeptiven Kennwertes sind nicht äquivalent, sondern spiegeln in der Regel außer statistischen Variationen auch systematische Effekte wie die der Zeit und Reihenfolge. Solche Positionseinflüsse wurden z.B. in Galfé et al. (1990) gefunden: Die Schwellen stiegen dabei über die Zeit hinweg bzw. mit der Reiznummer an.

Erwartungseffekte spielen ebenfalls eine Rolle. Diese sollen in den Testprozeduren, die in der zitierten Arbeit verwendet wurden, durch die Einführung variabler zeitlicher Verzögerungen des Reizbeginns (Zeitintervall zwischen Ankündigungston und Temperaturanstieg) minimiert werden. Dadurch wird zwar der Konditionierung der Antwortreaktion auf den Ankündigungston entgegengewirkt; implizite Annahmen der Probanden über den zeitlichen Zusammenhang zwischen Ankündigungston und Reizbeginn können jedoch dadurch nicht ausgeschlossen werden. Die Existenz solcher Annahmen kann z.B. dazu führen, daß die Testperson nach kurzen Reizverzögerungen länger mit der Reaktion wartet, weil sie den Reiz später erwartet, und damit höhere Schwellenwerte erreicht als bei langen Reizverzögerungen, bei denen unter diesen Umständen eher eine Tendenz zu vorschneller Reaktion besteht.

Die systematische Variation, die auf solche Zeit- und Erwartungseffekte zurückgeht, kann die Zuverlässigkeit und die diagnostische Validität mindern. Dies ist besonders dann der Fall, wenn die Effekte gruppenspezifisch bevorzugt auftreten oder vom Lebensalter oder anderen Charakteristiken der klinischen Gruppe abhängen. Desgleichen sind diese Faktoren bei der Standardisierung des konkreten Testablaufs zu berücksichtigen, da sie bewirken, daß die tatsächlich gemessenen Schwellen von der zeitlichen Position im Test und von den vorausgegangenen Testbedingungen abhängen (Warmschwelle vor Schmerzschwelle oder umgekehrt etc.). In jedem Fall sind die Randbedingungen des Tests, die die Schwellenwerte nennenswert beeinflussen, eingehender zu untersuchen, um Anhaltspunkte für die reliabilitäts- und validitätsbeschränkenden Bedingungen und den Grad der erforderlichen Teststandardisierung in der klinischen Anwendung zu gewinnen.

1.3.2 Wirkungen der akuten Stoffwechsellage

Es gibt verschiedene Hinweise darauf, daß beim Diabetes mellitus nicht nur überdauernde neuropathische Veränderungen die thermozeptive Sensibilität verändern können, sondern daß diese auch mit akuten Schwankungen der Stoffwechsellage (Blutzuckerspiegel, HbA1c-Wert) kovariieren (vgl. Strian et al., 1984). Diese Variationen beeinflussen die diagnostische Validität der Thermästhesie für die Erfassung der überdauernden neuropathischen Schäden der kleinen Nervenfasern negativ, können aber jederzeit berücksichtigt werden, wenn das Ausmaß des Einflusses bekannt ist, da die einschlägigen Stoffwechselparameter bei der Thermästhesiemessung leicht mitzuerheben sind. Andererseits kennzeichnet die Abhängigkeit der thermozeptiven Schwellen von der akuten Stoffwechsellage auch einen bestimmten Validitätsaspekt dieser Kennwerte, insofern sich in ihr deren Sensibilität gegenüber Änderungen des Funktionszustands der dünnen Nervenfasern äußert.

1.4 Fragestellung der vorliegenden Untersuchungen

Aufgrund der vorangegangenen Überlegungen wurden in den hier berichteten Untersuchungen folgende Einflüsse auf Zuverlässigkeit und Validität der Thermästhesie in der Diagnostik der diabetischen Neuropathie der dünnen Nervenfasern untersucht:

- 1) Zunächst sollten in Anlehnung an die frühere Studie (Möltner et al., 1993) Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der thermozeptiven Schwellen bei Gesunden und Diabetikern verglichen werden.
- 2) Im Sinn dieser Studie sollen dabei die beiden Aspekte der „internen Reliabilität“ des Meßverfahrens und der „Stabilität des biologischen Merkmals“ bei wiederholten Messungen unterschieden werden. Es wird angenommen, daß die globale Zuverlässigkeit des Verfahrens in der klinischen Gruppe vor allem wegen mangelnder Stabilität des Merkmals „thermozeptive Sensibilität“ und weniger infolge niedrigerer interner Reliabilität des Meßverfahrens vermindert ist (vgl. Fragestellung 6).
- 3) Die Faktorenanalyse der Interkorrelationen zwischen den verschiedenen thermozeptiven Schwellenmaßen soll Aufschluß über die innere Struktur des Merkmals „Thermosensibilität“ geben. Insbesondere soll geprüft werden, inwieweit es sich überhaupt um ein einheitliches Merkmal handelt, oder nicht unterschiedliche Maße unterschiedliche Fasersysteme spiegeln, deren pathologische Veränderungen nicht notwendigerweise parallel verlaufen müssen. Dies impliziert auch die Frage, ob Diabetiker und Gesunde überhaupt das gleiche Merkmal „Thermosensibilität“ besitzen, d.h. gleiche Faktorenstrukturen zeigen.
- 4) Analog soll der Zusammenhang der thermästhetisch bestimmten neuropathischen Veränderungen mit anderen Indikatoren der Neuropathie bestimmt werden. Dies sind vor allem erhöhte Vibrationsschwellen als Ausdruck der Schädigung mechanosensibler Affenzen ($A\beta$) und die Verflachung der respiratorischen Arrhythmie infolge der Schädigung efferenter Vagusfasern. Damit ist die Frage zu beantworten, inwieweit diese verschiedenen Neuropathieaspekte eigenständige Schädigungen oder einen gemeinsamen Pro-

zeß repräsentieren. Die Korrelation der thermozeptiven Kennwerte mit den anderen Neuropathie-Indikatoren ist auch als ein Aspekt der Validität der ersteren anzusehen.

5) Die eigentliche diagnostische Validität der Thermästhesie wird hier als ihre Fähigkeit bestimmt, zwischen Gesunden und Diabetikern zu unterscheiden, die in Bezug auf die Neuropathie dünner Nervenfasern *nicht* vorausgelesen wurden (Begründung: s.o., Abschnitt 1.2.4).

6) Wenn die thermozeptiven Kennwerte dabei tatsächlich mit den neuropathie-bedingten Veränderungen zusammenhängen, sollten sie den progredienten Verlauf der Schädigung unter anderm durch ihre systematische Zunahme mit zunehmender Diabetesdauer abbilden.

7) Als weiterer Validitätsaspekt und zur Verbesserung der Zuverlässigkeit der Thermästhesie soll der Einfluß der Stoffwechsellage (Blutzuckerspiegel, HbA1c) untersucht werden. Daraus sind Hinweise zu gewinnen, wie durch deren Berücksichtigung in einer Korrekturformel die Zuverlässigkeit des Verfahrens in der klinischen Gruppe verbessert werden kann.

8) Zur Bewertung der situativen und prozeduralen Einflüsse auf die thermozeptiven Kennwerte wird die Abhängigkeit der Schwellen von der Verzögerung zwischen Ankündigungston und Temperaturreiz und der Effekt der Reizposition in der Testserie untersucht.

2 Methodik

2.1 Untersuchungsgruppen

Insgesamt nahmen 139 Typ I-Diabetiker im Alter zwischen 18 und 54 Jahren während eines Klinikaufenthalts zur Blutzuckereinstellung an der Untersuchung teil. Eine Teilstichprobe von 38 Ptn wurde noch ein zweites Mal im Abstand von ungefähr einer Woche nach erfolgter Einstellung untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten 88 stoffwechselgesunde Kontrollpersonen. Diese nahmen alle an der zweiten Messung teil.

2.2 Apparatur und Meßmethodik

Temperatur- und Schmerzschwellen wurden mit dem „PATH Tester MPI 100“² bestimmt. Die Untersuchungseinheit arbeitet mit einer Marstock-Thermode (Auflagedruck ca. 0.4 N/cm²; Stimulationsfläche = 1.6 × 3.6 cm²). Sie ist in der genannten Arbeit von Galfe et al. (1990) genauer beschrieben, ebenso die verwendeten psychophysikalischen Verfahren.³

Warm- und Kaltschwellen (WS, KS) wurden nacheinander mit 7 Warm- und 7 Kaltreizen als mittlere Änderungsschwellen bei einer Ausgangstemperatur von 32°C bestimmt

²Fa. Phywe System GmbH, Göttingen.

³PATH Tester MPI 100 – Pain and thermal sensitivity tester, Manual. Göttingen: Phywe System GmbH, 1988.

(Pathtester-Routine „Thermästhesie 1“). Dabei werden die rampenförmigen Temperaturänderungen ($0.7^{\circ}\text{C}/\text{sec}$) durch ein akustisches Vorsignal mit variabler Wartedauer (Reizverzögerung, s. 3.6) angekündigt.

Die Hitzeschmerz-Schwelle wurde für phasische und tonische Reize gemessen (Pathtester-Routinen „Schmerz 1“ bzw. „Schmerz 2“). Die Schmerzschwelle für phasische Reize (PS) wird dabei durch 8 rampenförmige Reize ($0.7^{\circ}\text{C}/\text{sec}$) bei einer Ausgangstemperatur von 40°C als die gerade schmerzhaft Reiztemperatur bestimmt („Absolutschwelle“).

Die Schmerzschwellen für tonische Hitzereizung (TS) werden bei Routine 2 als Mittelwerte aus 6 Durchgängen mit mindestens 40 sec Reizdauer ermittelt. Dabei regelt der Proband zweimal „gerade schmerzhaft“ Temperaturen (anfangs und nach 35 sec konstanter Reizung) selbst ein. Das Mittel aus beiden Temperaturen wird als Meßwert des jeweiligen Durchgangs übernommen.

Neben den thermästhetischen Kennwerten wurden die respiratorische Arrhythmie (RSA) als Indikator der autonomen Neuropathie (nach Ewing, 1981) und die Vibrationsschwellen an Hand (VH) und Fuß (VF) mit einer graduierten Stimmgabel (8 Stufen, 128 Hz) als Maß der neuropathischen Veränderungen der mechanozeptiven Fasern ($A\beta$) bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

Die *interne Reliabilität* der thermozeptiven Kennwerte wurde wie in Möltner et al. (1993) mit Cronbachs α über die 7 bzw. 8 Einzel-„Schwellen“ (s.o., 2.2) bestimmt, die in den PATH-Tester-Prozeduren zur Bestimmung der mittleren Schwellentemperaturen verwendet werden. Die *Stabilität* wurde wie üblich als Korrelation zwischen diesen mittleren Schwellen in aufeinanderfolgenden Meßterminen berechnet ($N = 38$ bzw. 88). Daraus folgt eine Schätzung der Variabilität des biologischen Merkmals „Thermosensibilität“ nach der sog. Attenuationsformel (Lord & Novick, 1968), die den Zusammenhang zwischen den beiden Variationsquellen der Messung angibt.

Außer diesen korrelationsstatistischen Zuverlässigkeitsbewertungen wurde die gruppenspezifische *Reproduzierbarkeit* wie in der vorangegangenen Studie (Möltner et al., 1993) als mittlere absolute Abweichung der zweiten von der ersten Messung oder daraus abgeleitete Größe bestimmt (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Konsistenz und *Struktur* des Merkmals „Thermosensibilität“ (Fragestellung 3) werden in der vorliegenden Studie durch eine Hauptkomponenten-Analyse (Abbruch nach Eigenwertkriterium = 1 und Scree-Test) mit nachfolgender schiefwinkliger Oblimin-Rotation der Faktoren untersucht. Schiefwinkligkeit (d.h. Korrelation zwischen den Beschreibungsdimensionen) wurde zugelassen, weil man nicht a priori von der Unabhängigkeit der Faktoren, die die thermozeptiven Einzelkennwerte determinieren, ausgehen kann. Da die thermozeptiven Kennwerte alters- und gewichtsabhängig sind, erzeugen die daraus entstandenen Korrelationen Pseudofaktoren bei der Faktorenanalyse. Daher wurden die Analysen mit alters- und gewichtskorrigierten Maßen durchgeführt (Korrekturtabellen nach Möltner et al. 1993).

Die diagnostische *Diskriminationsfähigkeit* der thermozeptiven Kennwerte wurde nach zwei Ansätzen bewertet:

a) Zunächst wurde die Trennbarkeit von Ptn und Kontrollpersonen anhand der Normtabellen der früheren Studie von Möltner et al. (1993) für die einzelnen Schwellenwerte geprüft. Als „pathologische“ Werte wurden dabei Werte angenommen, die nach den Normtabellen oberhalb des 95%-Bereichs lagen. Die Trennfähigkeit des Verfahrens bestimmt sich dann als Sensitivität und Spezifität dieser Trennung.

b) Die Frage, inwieweit eine Kombination verschiedener thermozeptiver Kennwerte eine Verbesserung der Trennfähigkeit bewirkt, wurde mit dem Ansatz der *logistischen Regression untersucht* (vgl. z.B. Fahrmeier & Hamerle 1984). Dabei wird – vereinfacht ausgedrückt – aus den Thermästhesie-Maßen eines Probanden die Wahrscheinlichkeit der Zugehörigkeit zu einer der beiden Gruppen (gesund – diabetisch) geschätzt und zwar so, daß einerseits wie bei den Normbereichen nur etwa 5% der Gesunden falsch klassifiziert werden (Spezifität = 95%) und andererseits möglichst viele Diabetiker erkannt werden (optimale Sensibilität).

Der Zusammenhang aller erhobenen neuropathischen Indikatoren unter Einschluß der Vibrationsschwellen und der respiratorischen Arrhythmie wird, wie derjenige der Thermästhesiemaße untereinander, mit einer Hauptkomponentenanalyse und schiefwinkliger Rotation spezifiziert.

3 Ergebnisse

3.1 Zuverlässigkeit thermozeptiver Kennwerte bei Diabetikern im Vergleich zu Kontrollen

3.1.1 Interne Reliabilität und Stabilität

Die durch Cronbachs α bestimmten internen Zuverlässigkeiten, also die Übereinstimmung der Einzelschwellen eines Meßtermins untereinander, ist mit Werten von 0.979 – 0.985 durchgängig sehr hoch (Tabelle 1). Diese Werte sinken für die Stabilität der mittleren Schwellen, also der Korrelation zwischen den beiden separaten Meßterminen, deutlich ab: $r = 0.524 - 0.859$.

Nach den Eingangserörterungen ist dies auf eine Kurzzeitfluktuation des biologischen Merkmals zurückzuführen und nicht auf eine genuine Ungenauigkeit des Verfahrens. Vergleicht man diese Werte mit den Stabilitäten bei Gesunden in der früheren Untersuchung von Möltner et al. (1993), so ergibt sich nur eine geringfügig niedrigere Stabilität, die sich vermutlich aus der Blutzuckereinstellung zwischen den beiden Terminen erklärt.

Tabelle 1: Interne Reliabilität (Cronbachs α) und Retest-Stabilität thermozeptiver Schwellen bei Diabetikern.

	WH	KH	SH	WF	KF	SF
Interne Zuverlässigkeit (Cronbach's α)	n=132					
	0.985	0.988	0.981	0.979	0.982	0.982
Re-Test-Korrelationen	n=38	n=38	n=38	n=38	n=38	n=36
	0.646	0.859	0.524	0.767	0.732	0.711

Signifikanz: alle Koeffizienten $p < 0.01$

3.1.2 Reproduzierbarkeit

Wie in der früheren Arbeit dargelegt, hängt die Wahl geeigneter Reproduzierbarkeitsmaße von der Art des Zusammenhangs des Meßfehlers bei wiederholten Messungen mit dem Ausgangswert ab. Daher wurden für die thermozeptiven Kennwerte auch in dieser Studie zunächst die Korrelationen der Abweichungen zwischen den Wiederholungsmessungen mit den Meßwerten bei der ersten Messung und die zugehörigen Regressionen bestimmt. Sie sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ausgangswertabhängigkeit der Abweichungen thermozeptiver Schwellen an aufeinanderfolgenden Meßterminen bei Diabetikern: r : Korrelationskoeffizient; b , a : Koeffizienten der Regressionsgleichung $\delta = b \cdot x + a$ für Warm- und Kaltschwellen und $\delta = b \cdot (x - 40^\circ) + a$ für Schmerzschwellen.

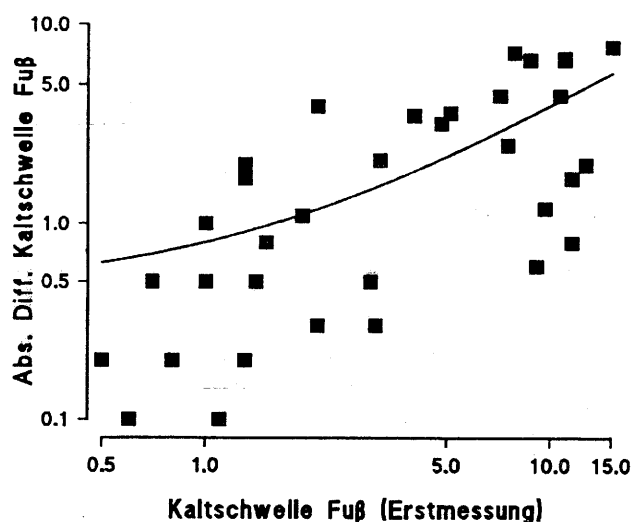
Maß	n	r	b	a
WH	38	0.027	-0.0134	0.4043**
KH	38	0.080	0.0370	0.2025*
SH	38	0.379*	0.3070	-0.0687
WF	38	0.433**	0.2303	0.3290
KF	38	0.609***	0.2919	0.5572
SF	36	0.090	0.0443	0.9127***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Aus ihr geht hervor, daß bei den Kalt- und Warmschwellen an der Hand sowie den Schmerzschwellen am Fuß die Meßfehler nicht von den Ausgangswerten abhängen. Das stimmt mit der ersten Studie (Möltner et al. 1993) überein. Für diese Kennwerte liefern also nach der theoretischen Analyse in jener Studie die Verteilungen der absoluten Abweichungsbeträge $\delta_i = |x_i - y_i|$ zwischen Erst- und Zweitmessung unmittelbar die adäquaten Reproduzierbarkeitsmaße (Mittelwert, Streuung, Perzentile). Die üblichen prozentualen „Variabilitätskoeffizienten“ (z.B. Claus, 1990) sind ungeeignet. Dabei ist hier wie auch bei den folgenden Kennwerten zu beachten, daß bei den Patienten der vorliegenden Studie zwischen 1. und 2. Meßtermin eine verbesserte Blutzuckereinstellung erfolgte. Die systematischen Veränderungen der Schwellen aufgrund dieser Maßnahme gehen natürlich in die Abweichungsbeträge ein (vgl. Abschnitt 3.5).

Die Kaltschwelle am Fuß zeigte eine deutliche Korrelation ($r = 0.61; p < 0.001$) von Meßfehler und Ausgangswert (Abbildung 1). Der Achsabschnitt ist nicht signifikant. Damit gilt das einfache Proportionalfehler-Modell, die erwähnten „Variabilitätskoeffizienten“ sind also hier sinnvolle Reproduzierbarkeitsmaße. Auch dies stimmt mit der früheren Studie überein.

Abbildung 1: Ausgangswertabhängigkeit des Meßfehlers der Kaltschwelle am Fuß. Streudiagramm der absoluten Abweichungen der Kaltschwellen (Ordinate) an zwei aufeinanderfolgenden Meßterminen in Abhängigkeit vom Meßwert beim 1. Termin (Abszisse). Lineare Regression: $\delta = 0.29 * x_1 + 0.56[^\circ\text{C}]$; $r = 0.61$; $p < 0.001$; doppeltlogarithmische Darstellung; die Regression der Rohwerte wird dadurch nichtlinear in den logarithmierten Werten. Der Achsabschnitt ist nicht signifikant, das einfache Proportionalfehlermodell gilt (s. Text).



Danach ergibt sich für die KF eine mittlere prozentuale Abweichung von 29%. Absolut gesehen entspricht das 1.9°C bei einer mittleren KF von 4.6°C . Dies stimmt mit dem bei den Gesunden in der 1. Studie gefundenen Wert von 31% überein (0.7°C bei $\bar{x}_i = 2.0^\circ\text{C}$).

Die Warmschwelle am Fuß verhält sich anders als in der ersten Studie: Bei ihr wurde hier wie bei der Kaltschwelle am Fuß eine deutliche Korrelation von Abweichung und Ausgangswert gefunden, wenn auch etwas kleiner ($r = 0.43$; Tabelle 2). Wie dort ist das Proportional-Fehlermodell adäquat, weil der Achsabschnitt der Regression vernachlässigbar ist. Die mittlere Abweichung beträgt 2.0°C (WF) bei mittleren Ausgangsschwellen von 7.2°C .

Ähnlich zeigte auch die Schmerzschwelle an der Hand eine deutliche Ausgangswertabhängigkeit des Meßfehlers ($r = 0.38$), gleichzeitig ist aber der Achsabschnitt bedeutsam ($p < 0.05$). Damit ist das Proportionalfehlermodell verletzt: $\delta = 0.307 * x - 12.35[^\circ\text{C}]$. Es ist durch geeignete Nullpunkttransformation wieder herstellbar. Die notwendige Nullpunkttransformation beträgt gerade etwa 40°C und fällt damit mit der Korrektur um die Ausgangstemperatur beim Hitzeschmerztest zusammen (vgl. dagegen Price, 1988):

$\delta = 0.307 * (x - 40) - 0.07[^\circ\text{C}]$. Da die Schmerzschwelle im Gegensatz zu Kalt- und Warmschwellen keine Differenzschwelle darstellt, ist diese Korrektur auch inhaltlich sinnvoll.

3.2 Konsistenz und Struktur des Merkmals „Thermosensibilität“

3.2.1 Korrelation zwischen verschiedenen Meßorten und Kennwerten

Die Interkorrelationen (Rangkorrelation nach Spearman) zwischen den Kalt- und Warmschwellen am gleichen Meßort sind bei Gesunden mit 0.637 am Fuß und 0.545 an der Hand deutlich höher als zwischen gleichen Kennwerten an verschiedenen Meßorten (Tabelle 3, obere Hälfte). Dies deutet auf eine einheitliche Struktur der Thermosensibilität hin, die hauptsächlich mit dem Meßort und weniger mit der Art des Kennwerts (Kalt- oder Warmschwelle) zusammenhängt (vgl. unten, 3.2.2).

Tabelle 3: Interkorrelationen der thermozeptiven Schwellen bei Diabetikern und Gesunden (Spearman's ρ)

Gesunde (n=88)

	WH	KH	SH	WF	KF
KH	0.5455***				
SH	0.0278	0.2881**			
WF	0.2187*	0.2304*	0.2618*		
KF	0.3371**	0.4097***	0.2250*	0.6370***	
SF	-0.0178	0.1722	0.6831***	0.4707***	0.4785***

Diabetiker (n=139)

	WH	KH	SH	WF	KF
KH	0.6957***				
SH	0.2705*	0.2462*			
WF	0.3383**	0.3736***	0.1510		
KF	0.4248***	0.4498***	0.0917	0.6038***	
SF	0.3389**	0.3148**	0.4495***	0.5826***	0.5260***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei der Schmerzschwelle. Hier ist die Korrelation zwischen den Meßorten relativ hoch (0.683). Die Korrelation der Schmerzschwelle an der Hand mit den Warm- bzw. Kaltschwellen an der Hand hingegen ist niedrig (0.03 – 0.29). Am Fuß andererseits korreliert die Schmerzschwelle mit den Warm- und Kaltschwellen ähnlich wie diese untereinander. Der Meßort und damit möglicherweise die unterschiedliche Faserlänge scheinen hier einen Einfluß zu haben.

Diese Beziehungen werden noch deutlicher, betrachtet man die entsprechenden Korrelationen bei den Diabetikern (Tabelle 3, untere Hälfte): Bei ihnen korreliert die Schmerzschwelle am Fuß am höchsten mit der Warmschwelle am Fuß (0.583), jedoch nur mittelmäßig mit der Schmerzschwelle an der Hand (0.450). Auch die Kaltschwellen am Fuß hängen nur moderat mit den Schmerzschwellen am Fuß zusammen. Diese Korrelationen

wurden in der Wiederholungsmessung praktisch identisch reproduziert. Um die Bedeutung dieser auffallenden Korrelationsstruktur weiter aufzuklären, wurden die Interkorrelationsmatrizen faktorenanalysiert.

3.2.2 Faktorenstruktur

Die Faktorenanalyse (Hauptkomponentenmethode) lieferte sowohl bei den Gesunden wie bei den Diabetikern 3 Faktoren (Kriterium: Scree-Test; cf. Überla, 1982), die zusammen 80.8 bzw. 85.1% der jeweiligen Varianz erklären (Tabelle 4).

Tabelle 4: Faktorenanalyse der alters- und gewichtskorrigierten thermozeptiven Schwellen bei Diabetikern und Gesunden: Varianzanteile (vor Rotation) und Faktorenstruktur (Korrelationen der Variablen mit den Faktoren nach schiefwinkliger Rotation).

Faktor	Gesund (n=88)			Diabetiker (n=139)		
	1	2	3	1	2	3
Eigenwert	2.35	1.65	0.85	2.77	1.29	1.05
erkl. Varianz	39.2%	27.5%	14.1%	46.2%	21.4%	17.4%
Faktor	I	II	III	I	II	III
WH	0.070	0.911	0.192	0.195	0.957	0.330
WF	0.547	-0.025	0.698	0.172	0.262	0.874
KH	0.064	0.922	0.200	0.083	0.961	0.319
KF	0.114	0.334	0.867	-0.014	0.409	0.815
SH	0.914	0.133	0.125	0.949	0.190	0.123
SF	0.876	-0.028	0.497	0.677	0.133	0.727

Nach Rotation (Varimax-Kriterium) wurden folgende drei Faktoren identifiziert, die auch bei schiefwinkliger Rotation (Oblimin-Kriterium) erhalten blieben:

(I) Hitzeschmerz-Empfindlichkeit: Auf diesem Faktor laden die Schmerzschwellen an Hand und Fuß hoch.

(II) Thermosensibilität an der Hand: Auf diesem Faktor laden vor allem die Warm- und Kaltschwellen an der Hand.

(III) Thermosensibilität am Fuß: Auf diesem Faktor laden hauptsächlich die Warm- und Kaltschwellen am Fuß.

Tabelle 4 und Abbildung 2 stellen die resultierenden Faktorenstrukturen bei Gesunden und Patienten dar. Sie bleiben auch nach Auspartialisierung von Gewicht und Alter erhalten.

Bei gesunden wie diabetischen Probanden fällt die relativ hohe Ladung der Schmerzschwelle am Fuß auf dem Faktor III = Temperatursensibilität am Fuß auf. Der Zusammenhang ist besonders ausgeprägt bei den Diabetikern. Dies spräche für einen gemeinsamen Einfluß der Faserlänge, der sich im pathologischen Fall verstärkt. Diese Interpretation wird durch die Korrelationen der Faktoren mit Alter und Gewicht unterstrichen (Tabelle 5):

Abbildung 2: Faktorenstruktur der thermozeptiven Maße bei Gesunden und Diabetikern. Räumliche Veranschaulichung der Faktoren Hitzeschmerzempfindlichkeit (Faktor I), Thermosensibilität an der Hand (Faktor II) und am Fuß (Faktor III). Die thermozeptiven Schwellen sind als Vektoren dargestellt, die Winkel zwischen ihnen repräsentieren ihre Korrelationen untereinander.

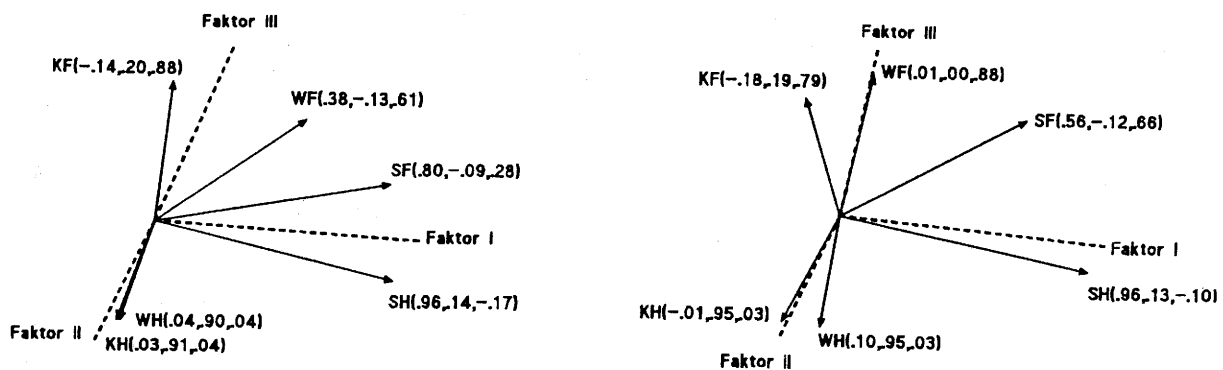


Tabelle 5: Korrelationen der Thermästhesie-Faktoren mit Alter, Gewicht und Diabetesdauer (n=139).

	Alter	Gewicht	Diabetes- dauer
Faktor I	-0.1605	0.2331*	-0.3219**
Faktor II	-0.0511	0.0427	0.0599
Faktor III	0.3071**	-0.0567	0.3900**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

Dabei sticht die Korrelation von Faktor III mit dem Alter bei den Diabetikern besonders hervor. Sie weist auf die Abhängigkeit des Schädigungsausmaßes vom Alter bzw. der Dauer der Erkrankung besonders bei den vulnerablen langen dünnen Nervenfasern hin (vgl. Abschnitt 3.4 zum Einfluß der Erkrankungsdauer).

Die negative Korrelation zwischen Faktor I (Schmerzfaktor) und Diabetesdauer widerspricht anscheinend diesem Befund. Bei näherer Betrachtung geht sie aber allein auf die negative Korrelation der Schmerzschwelle an der *Hand* zurück, während die Schmerzschwelle am Fuß mit der Dauer der diabetischen Erkrankung *keinen* Zusammenhang aufweist. Bei den kürzeren Schmerzfasern sinkt also die Schwelle mit der (vermutlich) zunehmenden Schädigung ab. Dies ist nicht so zu verstehen, daß die Diabetiker mit zunehmender Erkrankungsdauer sich wieder dem Niveau der Gesunden annähern. Stattdessen liegt die Schmerzschwelle an der Hand noch unter derjenigen der gesunden Probanden. Im späteren Stadium der Diabeteserkrankung scheint also eine Sensibilisierung der Schmerzfasern bzw. der zugehörigen afferenten Systeme vorzuliegen. Es ist die Frage, ob dies ein peripherer Effekt der gesenkten Erregungsschwelle ist oder mit einem zweiten Prozeß wie z.B. zentralen Veränderungen im Lauf der Anpassung an die Diabeteserkrankung zusammenhängt.

3.3 Korrelation mit anderen Neuropathie-Indikatoren und Faktorenstruktur

Die Korrelationen der Thermästhesiemaße mit den anderen Neuropathie-Indikatoren „Respiratorische Sinusarrhythmie“ (RSA) und „Vibrationsschwellen“ an Hand und Fuß (VH, VF) sind mit Werten bis zu 0.44 relativ schwach, wenn auch bedeutsam (Tabelle 6). Dabei fällt auf, daß die Schädigung der beiden langen sensorischen Fasergruppen, repräsentiert durch die Vibrations- und Thermozeptionsschwellen am Fuß, stärker miteinander kovariieren als jede von ihnen mit der RSA, dem Indikator für die Schädigung der efferenten Vagusfasern.

Tabelle 6: Korrelation der thermozeptiven Schwellen mit Vibrationsschwellen an Hand und Fuß (VIBH bzw. VIBF) und Ewing-Maß der respiratorischen Arrhythmie (RSA) (n=134).

	WH	KH	SH	WF	KF	SF
RSA	-0.003	0.020	0.177	-0.241*	-0.247*	-0.198
VIBH	-0.224*	-0.204	-0.160	-0.235*	-0.198	-0.155
VIBF	-0.257*	-0.343**	0.038	-0.440***	-0.434***	0.186

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Diese Zusammenhänge werden aus dem Ergebnis der Faktorenanalyse noch deutlicher (Tabelle 7). Sie ergibt 4 (Eigenwert > 1) bzw. 5 Faktoren (Scree-Test). Die 5-Faktoren-Lösung läßt sich 5 Variablenbereichen zuordnen, deren thermozeptive Vertreter mit der 3-Faktoren-Lösung in Punkt 3.2.2 übereinstimmen:

- I: Thermo-Nozizeption/Fuß – WF/KF/SF
- II: Nozizeption – SH/SF
- III: Mechanozeption – VH/VF
- IV: Thermozeption/Hand – WH/WF
- V: Autonome Efferenzen/Herzvagus – RSA

Die 5-Faktoren-Lösung ist vermutlich wegen ihrer klaren Interpretierbarkeit vorzuziehen. Bei der 4-Faktoren-Lösung ergibt sich im Prinzip die gleiche Struktur, nur daß die RSA über mehrere Faktoren streut. Die bedeutsamen Korrelationen der RSA-Veränderungen mit den langen sensorischen Fasern könnten andererseits als Indikator einer gemeinsamen Neuropathiekomponente interpretiert werden. Demnach wäre auch die 4-Faktoren-Lösung akzeptabel. Die Entscheidung zwischen den beiden Strukturen bedarf weiterer inhaltlich orientierter Untersuchungen.

Die Schädigung der nozizeptiven Fasern korreliert nur bei den langen Fasern (am Fuß) mit der der thermozeptiven Fasern. Ähnliches gilt für die mechanozeptiven Fasern. Dieses wiederkehrende Muster wird durch die unterschiedliche Diskriminationsfähigkeit der entsprechenden Kennwerte, die im nächsten Abschnitt beschrieben ist, noch unterstrichen.

Tabelle 7: Faktorenanalyse aller Neuropathie-Indizes: Varianzanteile (vor Rotation) und Faktorenstruktur (nach schiefwinkliger Rotation), n=134.

Faktor	1	2	3	4	5
Eigenwert	3.44	1.36	1.14	1.01	0.73
erkl. Varianz	38.2%	15.1%	12.6%	11.2%	8.1%

Faktor	I	II	III	IV	V
RSA	-0.251	0.082	0.212	-0.123	0.991
VIBH	-0.063	-0.164	0.917	-0.248	0.178
VIBF	-0.481	0.040	0.852	-0.232	0.255
WH	0.333	0.222	-0.201	0.914	-0.169
KH	0.383	0.139	-0.255	0.908	-0.088
SH	0.112	0.952	-0.097	0.237	0.109
WF	0.868	0.140	-0.262	0.349	-0.260
KF	0.839	0.018	-0.225	0.497	-0.247
SF	0.749	0.597	-0.167	0.278	-0.324

3.4 Diagnostische Diskriminationsfähigkeit

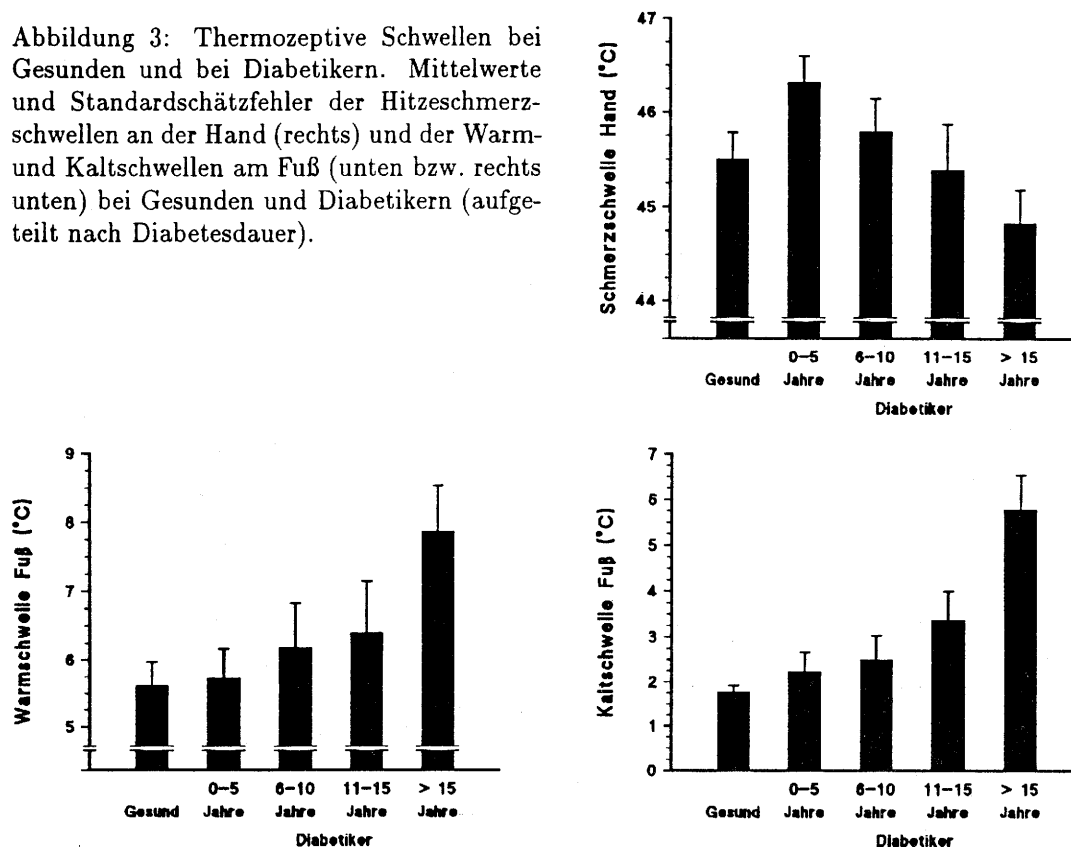
3.4.1 Diabetesdauer und thermozeptive Kennwerte

Während die thermozeptiven Kennwerte von der Hand keinen systematischen Zusammenhang mit der Dauer der Diabeteserkrankung zeigten, stiegen die Kaltschwellen am Fuß mit zunehmender Diabetesdauer deutlich an ($p < 0.01$, H-Test nach Kruskal-Wallis; Abbildung 3). Dies gilt der Tendenz nach auch für die Warmschwellen am Fuß ($p < 0.05$, S_J -Test nach Jonckheere; vgl. Lienert, 1973).

Die Hitzeschmerzschwellen am Fuß zeigen keine signifikanten Veränderungen mit zunehmender Diabetesdauer. Dagegen besteht ein überraschender Zusammenhang zwischen den Hitzeschmerzschwellen an der Hand und der Diabetesdauer (s.o., Abschnitt 3.2.2): Die Hitzeschmerzschwellen sind zwar bei der Gruppe mit kürzerer Erkrankungsdauer (0–5 Jahre) erwartungsgemäß erhöht, *nehmen* aber an der Hand mit steigender Diabetesdauer wieder um bis zu 1.6°C *ab* ($p < 0.0025$; H-Test)! Die Werte der Gesunden liegen dabei gerade zwischen denen der Patienten mit kurzer und langer Erkrankungsdauer (Abbildung 3c). Dies (und die hohe Signifikanz) deuten auf einen systematischen Effekt hin und machen es unwahrscheinlich, daß es sich um einen zufälligen Stichprobenfehler oder sekundären Effekt handelt. Das Ergebnis der Faktorenanalyse in Abschnitt 3.2.2 (negative Korrelation zwischen Nozizeptionsfaktor und Diabetesdauer) hängt damit zusammen. Eine mögliche *inhaltliche* Interpretation durch einen zweiten langsameren Prozeß wurde dort schon angedeutet.

Nach diesen Ergebnissen bilden die thermästhetischen Schwellen den progredienten Verlauf der Neuropathie kleiner Nervenfasern in bestimmten Aspekten deutlich ab. Dieser Verlauf ist kein Altersartefakt, da die Schwellen für Gesunde und Patienten alters- und

Abbildung 3: Thermozeptive Schwellen bei Gesunden und bei Diabetikern. Mittelwerte und Standardschätzfehler der Hitzeschmerzschwellen an der Hand (rechts) und der Warm- und Kaltschwellen am Fuß (unten bzw. rechts unten) bei Gesunden und Diabetikern (aufgeteilt nach Diabetesdauer).



gewichtskorrigiert wurden. Damit ist eine wichtige Validitätsbedingung erfüllt (Fragestellung 6).

3.4.2 Trennung von Diabetes-Patienten und gesunden Kontrollen anhand von Normdaten

Die in Möltner et al. (1993) berichteten Normdaten können zur Trennung von Diabetespatienten und gesunden Kontrollen verwendet werden, indem man die Werte der Einzelschwellen der einzelnen Patienten mit den für die betreffende Alters- und Gewichtsklasse gültigen Normbereichsgrenzen (95%-Grenze) vergleicht. Dabei tritt die Trennfähigkeit der thermozeptiven Kennwerte am deutlichsten hervor, wenn man wie oben nach Klassen der Erkrankungsdauer unterscheidet (Tabelle 8). Offensichtlich trennen die Kaltschwellen am deutlichsten, also der Kennwert der langen, markhaltigen unter den kleinen Nervenfasern (A δ). Die Warmschwellen verhalten sich wie die Kaltschwellen, wenn auch nicht so ausgeprägt. Die Schmerzschwellen, die die Sensibilität der marklosen und markhaltigen Fasern spiegeln, sind erst bei langanhaltendem Diabetes verändert.

Tabelle 8: Diskrimination neuropathischer Veränderungen kleiner Nervenfasern aufgrund von Normdiagrammen thermästhetischer Kennwerte

Trennkriterium		Gesund	Diabetiker			
			Diabetesdauer (in Jahren)			
			0-5	6-10	11-15	>15
WF	Normal	83	36	28	23	30
	Erhöht	5	1	4	5	12
KF	Normal	83	34	26	19	24
	Erhöht	5	3	6	9	18
SF	Normal	83	34	29	26	34
	Erhöht	5	3	3	2	8

3.4.3 Trennung durch logistische Regression

Die Frage, inwieweit die Kombination der verschiedenen thermozeptiven Kennwerte die Trennfähigkeit verbessern könne, wurde mithilfe der multiplen logistischen Regression beantwortet. Dabei zeigte sich, daß anders, als nach obigen Ergebnissen zu erwarten, fast alle Schwellen mit Ausnahme der KH und nicht nur die Schwellen am Fuß zur Verbesserung der Diskrimination beitrugen (Tabelle 9).

Tabelle 9: Diskrimination neuropathischer Veränderungen kleiner Nervenfasern durch logistische Regression über mehrere Thermästhesie-Kennwerte (n=227).

Die kombinierte Prädiktorvariable p bestimmt sich aus der Gleichung $p = \frac{\exp(k)}{1+\exp(k)}$ mit

$$k = 8.8705^* \quad -0.513^* \cdot WH \quad +0.268 \cdot KH \quad +0.261^{**} \cdot SH \\ +0.157^* \cdot WF \quad +0.358^{***} \cdot KF \quad -0.480^{***} \cdot SF$$

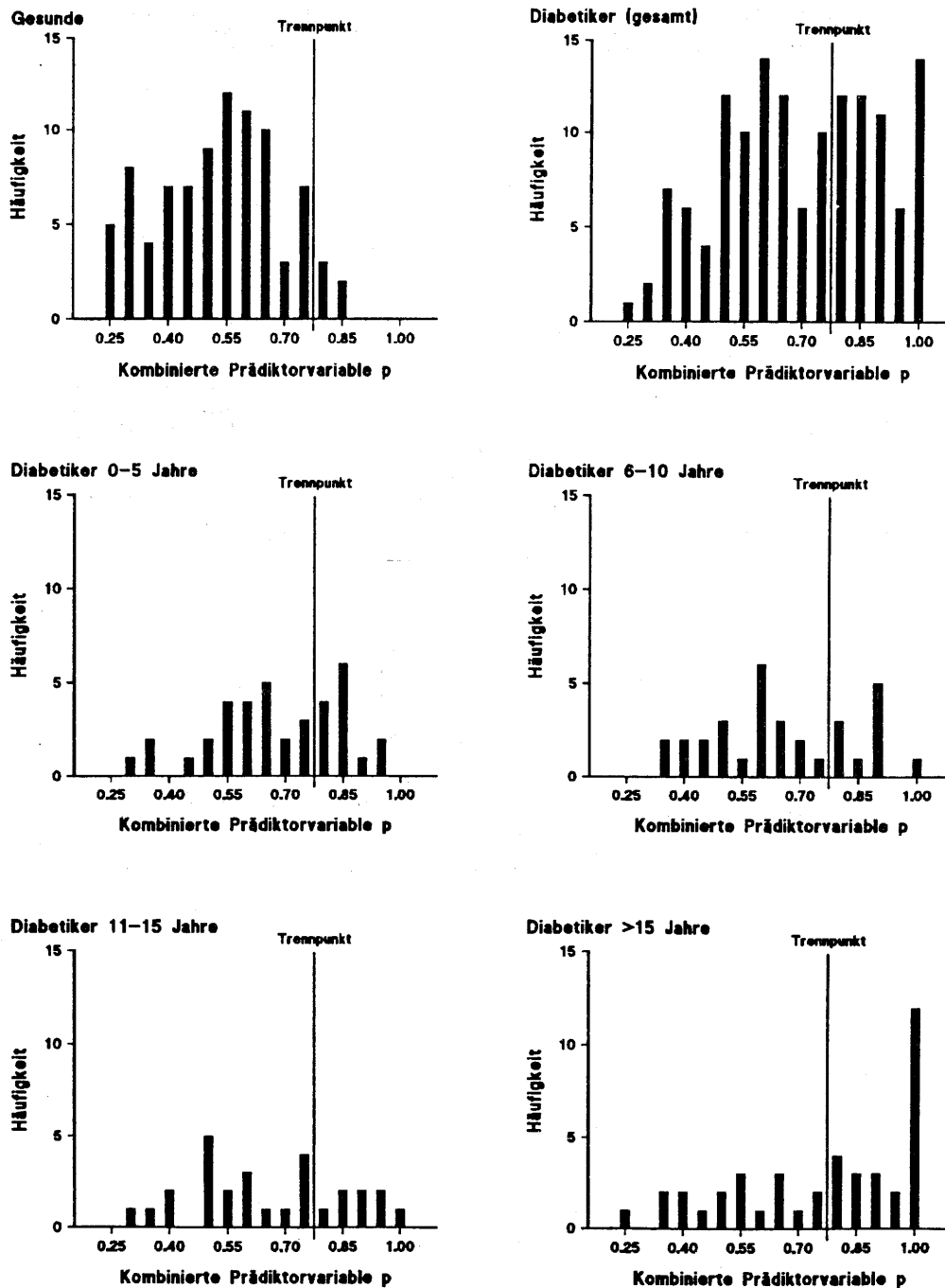
(Signifikanzniveaus: s. Tab. 2). Der Trennpunkt für die Diskrimination wurde bei $p_t = 0.7572$ gewählt.

		Gesund	Diabetiker			
			Diabetesdauer (in Jahren)			
			0-5	6-10	11-15	>15
Normal	83	24	22	20	18	
Erhöht	5	13	10	8	24	

Das Ergebnis dieser Klassifikation ist in der letzten Zeile von Tabelle 9 wiedergegeben. Dabei wurde wie bei den Normtabellen eine 95% Trennung (also 5% als „erhöht“ eingestufte Werte der Gesunden) zugrundegelegt (Abbildung 4).

Betrachtet man die einzelnen Gewichte, mit denen die thermozeptiven Kennwerte eingehen, fällt auf, daß die Schmerzschwelle mit *negativem* Gewicht eingeht, obwohl auch sie mit hinreichend langer Diabetesdauer ansteigt. Dies ist vermutlich so zu interpretieren, daß die Temperaturschwellen, besonders der KF, schon zu einer Zeit ansteigen, zu der die Schmerzschwellen noch nicht betroffen sind. Diejenigen Personen, deren sensorische

Abbildung 4: Trennung von Diabetikern und Gesunden durch Kombination der thermozeptiven Kennwerte. Histogramme der durch eine logistische Regression der Gruppenzugehörigkeit Gesunde/Diabetiker auf die thermozeptiven Kennwerten gewonnenen Prädiktorvariable. Die Trennlinie gibt den empirischen 95%-Normwert der Prädiktorvariablen an. (a) Gesunde, (b) Diabetiker, (c) Diabetiker mit Diabetesdauer bis zu 5 Jahren, (d) 6 bis 10, (e) 11 bis 15 und (f) über 15 Jahre.

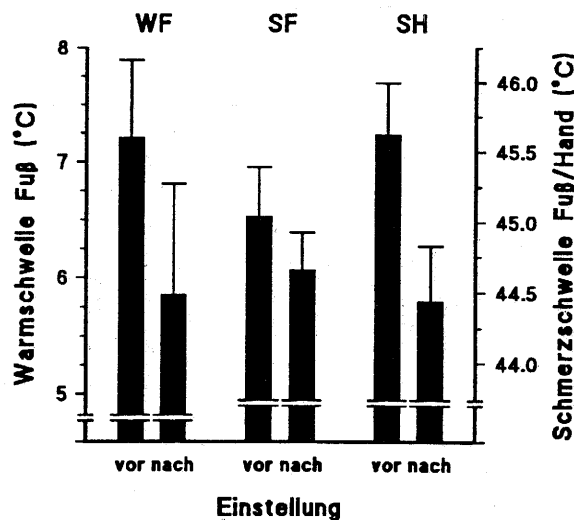


Schwellen generell und unspezifisch erhöht sind (z.B. aufgrund von nicht-diabetischen Alterungseffekten o.ä.), werden durch die Einbeziehung des *Unterschieds* zwischen Temperatur- und Schmerzschwelle als „thermästhetisch unauffällig“ eingeordnet. Die selektive Verschlechterung der Temperatursensibilität bei noch wenig veränderter Schmerzschwelle scheint also charakteristisch für den Beginn einer diabetischen Neuropathie zu sein. Erst im Spätstadium, in dem die Kalt- und Warmschwellen schon sehr stark erhöht sind, steigt dann auch die Schmerzschwelle an.

3.5 Der Einfluß der Stoffwechsellage

Bei den 38 Patienten, bei denen die thermozeptiven Schwellen nach verbesserter Blutzucker-Einstellung ein zweites Mal gemessen wurden, sanken alle Schwellen ab, signifikant waren aber nur die Veränderungen der SH, SF und WF ($p < 0.05$, Wilcoxon; Abbildung 5).

Abbildung 5: Veränderung der Warmschwellen am Fuß und der Hitzeschmerzschwellen nach Blutzuckereinstellung.



Dies zeigt, daß die thermozeptiven Schwellen nicht allein den allgemeinen Zustand der Nervenfasern messen, sondern möglicherweise auch von der aktuellen Stoffwechsellage abhängig sind. Dann würde es sich empfehlen, bei der Thermästhesie-Untersuchung die aktuellen Stoffwechselparameter (Blutzucker, HbA1c) mitzuerheben und als Korrekturvariable zu verwenden. In den Daten der vorliegenden Studie ließ sich diese Vermutung jedoch nicht bestätigen: Die Korrelationen zwischen Blutzucker- und HbA1c-Werten einerseits und thermozeptiven Maßen waren statistisch nicht signifikant. Die parallelen Veränderungen der Gruppenmittelwerte der thermästhetischen Kennwerte und der Stoffwechselmaße im Lauf des Klinikaufenthalts könnten daher auch durch unspezifische Effekte wie Verbesserung des Allgemeinzustands oder auch nur durch zunehmende Übung

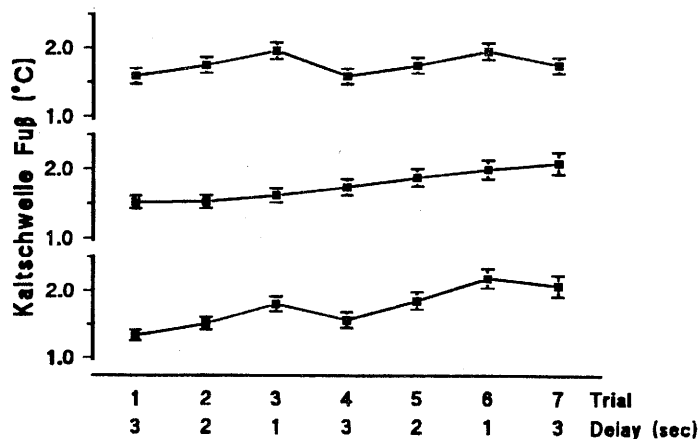
bei der Schwellenaufgabe zurückgehen. Dafür spricht die Tatsache, daß die Veränderungen der thermozeptiven und metabolischen Maße im Lauf des Klinikaufenthalts mit wenigen Ausnahmen (KH-Bz, KH-HbA1c; SF-HbA1c) nicht signifikant miteinander korrelierten. Diese Frage bedarf der systematischen Abklärung in dafür besser geeigneten Untersuchungsplänen.

3.6 Einfluß der Reizverzögerung und der zeitlichen Position

Um zu klären, inwieweit prozedurale Parameter das Ergebnis der Pathtester-Werte beeinflussen (Fragestellung 7), wurden die Wirkungen der variablen Reizverzögerung nach dem akustischen Vorsignal und der zeitlichen Position in der Reizserie mit einer zweifachen Trendanalyse mit nachfolgender nichtparametrischer Testung der Trendkomponenten bestimmt (Wilcoxon-Tukey-Test für 1-Stichprobenfall; Lienert, 1973, S. 407).

Bei allen Maßen war der lineare Einfluß der Reizverzögerung signifikant ($p < 0.01$), und zwar sanken die Schwellen mit zunehmender Wartezeit nach dem Vorsignal linear ab. Die Position des Reizes innerhalb der Serie hatte ebenfalls einen linearen Effekt auf alle Schwellen am Fuß (WF, KF, SF), bei der Schmerzschwelle an der Hand war zusätzlich der quadratische Trend signifikant. Bei den Warm- und Kaltschwellen an der Hand spielte die Reizposition keine Rolle (vgl. Galfe et al. 1990). Aus den Abbildungen 7a-c geht hervor, wie sich diese Einflüsse auswirken. Sie geben zugleich Anhaltspunkte für eine Korrektur, mit der die Fehlervarianz um den systematischen Effekt der Prozedurbedingungen vermindert werden kann.

Abbildung 6: Einfluß der Reizverzögerung und der zeitlichen Position auf die Kaltschwelle am Fuß. Unten: Unbereinigte Mittelwerte und Standardschätzfehler der Kaltschwellen am Fuß. Mitte: Bereinigt um den Einfluß der Reizverzögerung. Oben: Bereinigt um den Positionseffekt.

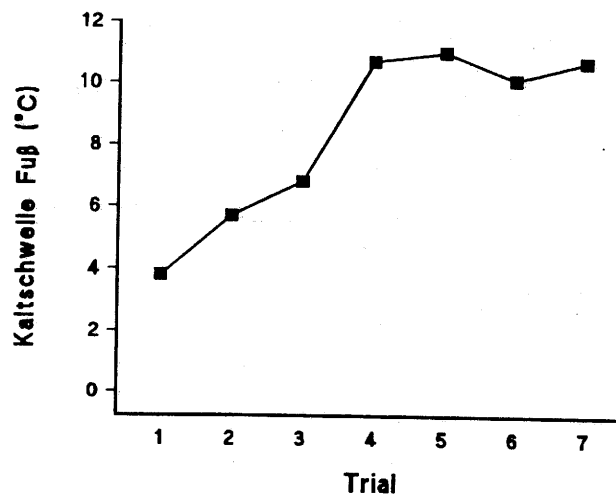


Im Mittel machen die Trends der Reizposition vom ersten zum letzten Reiz (nach Bereinigung um die Verzögerung) zwischen 1.2°C bei der Schmerzschwelle am Fuß und nur 0.1°C

bei der Kaltschwelle an der Hand aus. Die Schwellenveränderung aufgrund der variierenden Reizverzögerung (1–3 sec) liegt zwischen 0.2 und 0.4°C. Wie Abbildung 7 erkennen läßt, ist der Effekt der Reizposition bei den verzögerungskorrigierten Daten deutlicher zu erkennen.

Der Einfluß dieser Prozedurvariablen ist bei Gesunden und Diabetikern vergleichbar. Allerdings sind bei einzelnen Patienten nach anfänglich normalen Schwellen in späteren Durchgängen dramatische Schwellenanstiege zu beobachten, die sich im Gruppenmittel zwar nicht durchsetzen, aber der genaueren Betrachtung würdig sind. Sie könnten Hinweise auf differentielle Validitätsänderungen bei bestimmten Untergruppen von Diabetikern darstellen und bedürfen einer weiteren Untersuchung. Ein illustratives Beispiel zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Beispiel für den Anstieg der Kaltschwelle am Fuß im Untersuchungsverlauf. Nach anfänglich unauffälligen Schwellen (Trial 1 und 2) stabilisieren sich die Schwellen bei etwa 10 bis 11°C.



4 Diskussion

Die vorliegende Studie versuchte erste Hinweise darüber zu gewinnen, inwiefern sich thermozeptive Schwellenmaße zur Frühdiagnostik der SNP eignen. Dazu wurden verschiedene Aspekte der Validität untersucht, die in diesem Zusammenhang relevant sind: 1) gruppenspezifische Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit; 2) Korrelationen zwischen verschiedenen Meßorten und Kennwerten (Homogenität und Struktur des Merkmals „Thermosensibilität“); 3) Zusammenhang mit anderen Neuropathie-Indikatoren; 4) diagnostische Diskriminationsschärfe; 5) Randbedingungen, die die diagnostische Validität beeinflussen.

Reliabilität und Stabilität (Cronbachs α und Korrelation zwischen Erst- und Zweitmessung) der thermozeptiven Kennwerte waren bei den Patienten gegenüber den Kontrollpersonen nicht wesentlich verändert (Validitätsaspekt 1). Die in den bisher veröffentlichten

Evaluationsstudien erhaltenen relativ hohen Zuverlässigkeiten sind also auf die diagnostische Anwendung bei Patienten zu verallgemeinern. Da in der vorliegenden Studie zwischen Erst- und Zweitmessung eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung durchgeführt wurde, sind dagegen die Werte für die absolute Reproduzierbarkeit (absolute Differenzen zwischen den beiden Terminen) mit Vorsicht zu beurteilen.

Der Korrelationszusammenhang zwischen den thermozeptiven Kennwerten (Validitätsaspekt 2) war bei Kontrollen und Patienten im Prinzip vergleichbar, zeigte aber auch einen charakteristischen Unterschied: Bei den Gesunden ergaben sich in der Faktorenanalyse drei Komponenten der Thermozeption, nämlich (1) die nicht-nozizeptive Thermosensibilität am Fuß (Warm- und Kaltschwellen), (2) die nicht-nozizeptive Thermosensibilität an der Hand und (3) die eigentliche Hitzeschmerzsensibilität (an Hand *und* Fuß). Bei den Diabetes-Patienten bleibt die nicht-nozizeptive Thermosensibilität an der Hand als eigenständige Komponente erhalten (niedrige Korrelationen mit den Schmerzschwellen); am Fuß fallen jedoch nozizeptive und nicht-nozizeptive Thermosensibilität zusammen (hohe Korrelation zwischen allen Schwellenmaßen inklusive der Schmerzschwelle). Dies ist vermutlich als Wirkung der neuropathischen Veränderungen zu verstehen, die alle dünnen sensiblen Fasern am Fuß gleichermaßen treffen.

Die Korrelationen mit den Vibrationsschwellen und der Herzfrequenzvariabilität bei den Diabetes-Patienten waren relativ gering, jedoch statistisch bedeutsam (Validitätsaspekt 3). Die Veränderung der dünnen thermosensiblen Fasern ist also ein relativ eigenständiger Prozeß. Gegen die Vorstellung einer einheitlichen Neuropathie der dünnen Nervenfasern spricht außerdem, daß die Vibrationsschwellen stärker mit den thermozeptiven Schwellen korrelierten als die Herzfrequenzvariabilität (Index der autonomen Neuropathie).

Die Kalt- und Warmschwellen am Fuß waren bei den Diabetespatienten am stärksten verändert (Validitätsaspekt 4a). Die Unterschiede werden noch deutlicher, wenn die Diabetesdauer berücksichtigt wird. Die Schmerzschwellen an der Hand zeigen dabei einen überraschenden Verlauf: Der erwarteten Sensibilitätsminderung zu Beginn der Diabeteserkrankung folgt eine Hypersensibilisierung bei Erkrankungsdauern oberhalb von 10 Jahren. Der Effekt ist kein Altersartefakt, da die Schwellen alters- und gewichtskorrigiert wurden. Andererseits spricht einiges dafür, daß eine gewisse Anzahl von Patienten mit lange bestehendem Diabetes sehr drastische Schwellenerhöhungen zeigen und daß diese Patienten auch bezüglich Spätfolgen (Gefäßveränderungen, Ulzerationen etc.) auch am stärksten gefährdet zu sein scheinen. Da unsere Befunde sich auf Gruppenmittelwerte beziehen, ist das nicht unbedingt ein Widerspruch, deutet aber auf eine mögliche Aufspaltung der klinischen Gruppe in Bezug auf die thermozeptiven Veränderungen im späteren Verlauf der Diabeteskrankheit hin, die gerade unter prognostischen Gesichtspunkten der genaueren Untersuchung wert ist. In den Daten der vorliegenden Studie wird diese mögliche Aufspaltung allerdings noch nicht erkennbar (z.B. durch Erhöhung der Gruppenstreuung oder Bimodalität der Stichprobenverteilung).

Die eigentliche diagnostische Diskrimination für Diabetespatienten, die nicht nach anderen DNP-Kriterien vorausgelesen waren (Validitätsaspekt 4b), liegt mit 43% Sensibilität bei einer festgelegten Spezifität von 5% auch bei den langjährigen Diabetikern nicht hoch.

Die Sensibilität läßt sich durch eine Kombination der verschiedenen Kennwerte auf 57% steigern. Dabei ist zu bedenken, daß in diese Ziffern die unbekannte Grundrate eingeht, mit der die SNP in der unausgelesenen Diabetes-I-Population vorkommt. Eine Inzidenz von 57% „SNP“ (thermästhetisch definiert) dürfte nicht allzu weit von dieser Grundrate entfernt sein. Diese muß aber auf andere Weise mit einem unabhängigen Außenkriterium bestimmt werden; hierfür war die vorliegende Studie nicht geeignet und auch nicht geplant.

Unter den veränderlichen Randbedingungen, die die thermozeptiven Kennwerte bei den Patienten beeinflussten, stach die aktuelle Stoffwechsellage hervor: Die Optimierung der Blutzuckerwerte in der Klinik hatte durchschnittliche Warmschwellensenkungen am Fuß von 1.36°C, bei einzelnen Patienten bis über 5.0°C zur Folge. Die Stoffwechsellage muß daher streng kontrolliert werden. Geeignete Korrekturtabellen liegen derzeit noch nicht vor.

Bei Gesunden wie Patienten spielten aber auch Parameter der Prozedur eine Rolle: So nahmen die Schwellen mit zunehmender Verzögerung zwischen Ankündigungssignal und Reizbeginn ab. Dabei kann es sich angesichts der relativ langen Verzögerungszeiten (1 sec) nicht um Reaktionszeiteffekte handeln. Auch die Position eines Reizes in der Serie hat einen Effekt und damit auch die Länge der Testserien. Eine stärkere Standardisierung der Verfahren in diesen Hinsichten ist daher eine unumgängliche Voraussetzung für die breitere diagnostische Anwendung. Das gleiche gilt auch für weitere Validierungsstudien, deren Ergebnis von diesen Varianzquellen beschränkt wird.

Literatur

- Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 46, 1983, 491-499.
- Claus D, Hilz MJ, Neundörfer B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta Neurol Scand*, 81, 1990, 533-540.
- Dyck PJ, Curtis DJ, Bushek W, Offord K. Description of "Minnesota Thermal Disks" and normal values of cutaneous thermal discrimination in man. *Neurology*, 24, 1974, 325-330.
- Dyck PJ, Karnes J, Bushek W, Spring E, O'Brian PC. Computer assisted sensory examination to detect and quantitate sensory deficit in diabetic neuropathy. *Neurobehav Toxicol Teratol*, 5, 1983, 697-704.
- Ewing DJ, Borsey QR, Bellavere F, Clarke BF. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: Comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*, 21, 1981, 18-24.
- Fahrmeier L, Hamerle A. *Multivariate statistische Verfahren*. Berlin, de Gruyter 1984.
- Galfe G, Lautenbacher S, Hölzl R, Strian F. Diagnosis of small-fibre neuropathy: Computer assisted methods of combined pain and thermal sensitivity determination. *Hospit-medica*, 12, 1990, 38-48.
- Lehmann WP, Strian F. Schmerzhafter Diabetesneuropathie. In: Strian F, Haslbeck M. (Eds.) *Autonome Neuropathie bei Diabetes mellitus*. Berlin etc., Springer, 1986.
- Lienert GA. *Verteilungsfreie Methoden der Biostatistik*. Anton Hain, Meisenheim/Glan, 1973.
- Lord FM, Novick MR. *Statistical theories of mental test scores*. Reading, Addison-Wesley, 1968.
- Möltner A, Hölzl R, Lautenbacher S, Roscher S, Strian F. Normwerte und Zuverlässigkeit der Messung von Kälte-, Wärme- und Hitzeschmerz-Schwellen für die Funktionsprüfung kleiner Nervenfasern. *Forschungsberichte aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie und Erziehungswissenschaft der Universität Mannheim*, 23, 1993.
- Neundörfer B. Die diabetische Polyneuropathie aus neurologischer Sicht. *Internist*, 25, 1984, 613-619.
- Price DD. *Psychological and neural mechanisms of pain*. New York, Raven Press, 1988.
- Überla K. *Faktorenanalyse*. Berlin etc., Springer, 1982.